CORONAVÍRUS
COVID-19

Rendesivir para tratamento de pacientes com COVID-19

Março/2021

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – DGITIS/SCTIE

NOTA TÉCNICA

1. **ASSUNTO**: Medicamento rendesivir para tratamento de pacientes com COVID-19.

2. **ANÁLISE**

Condição clínica

O Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (abreviado para SARS-CoV-2, do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), anteriormente conhecida como novo coronavírus (2019-nCoV), é um agente zoonótico recém-emergente que surgiu em dezembro de 2019, em Wuhan, China, causando manifestações respiratórias, digestivas e sistêmicas, sendo a doença nomeada de COVID-19 (do inglês *Coronavirus Disease 2019*) (1).

Ainda não há informações robustas sobre a história natural da doença, nem medidas de efetividade para manejo clínico dos casos de infecção pelo COVID-19, restando ainda muitos detalhes a serem esclarecidos. No entanto, sabe-se que o vírus tem alta transmissibilidade e provoca uma síndrome respiratória aguda que varia de casos leves – cerca de 80% – a casos muito graves com insuficiência respiratória –entre 5% e 10% dos casos requerendo tratamento especializado em unidades de terapia intensiva (UTI) (2). Sua letalidade varia, principalmente, conforme a faixa etária.

Revisão sistemática recentemente publicada incluiu 19 estudos que descreveram as características clínicas e laboratoriais da doença (3). Os autores encontraram que em relação às manifestações clínicas, febre (88,7%), tosse (57,6%) e dispneia (45,6%) foram as mais prevalentes. Em relação aos achados laboratoriais, diminuição da albumina (75,8%), elevação da proteína C reativa (58,3%) e da lactato desidrogenase (LDH) (57,0%), linfopenia (43,1%) e a alta taxa de sedimentação de eritrócitos (VHS) (41,8%) foram os resultados laboratoriais mais prevalentes (2). Nas radiografias de tórax, o comprometimento da pneumonia era predominantemente bilateral em 73% dos pacientes. Entre os pacientes, dos 20,3% que necessitaram de UTI, 32,8% tinham Síndrome Respiratória Aguda Grave – SRAG; 13,0% com lesão cardíaca aguda; 7,9 % com lesão renal aguda (IC95% 1,8-14,0%); 6,2% com choque e 13,9% tiveram resultados fatais (2).

A tecnologia

O rendesivir (Veklury®, RDV) é um medicamento de atividade antiviral de amplo espectro contra vírus de ácido ribonucleico (*ribonucleic acid,* RNA), desenvolvido em 2017 como uma opção de tratamento

compassivo para a infecção pelos vírus Ebola, e posteriormente testado para síndrome respiratória do Oriente Médio (abreviado para MERS-CoV, do inglês *Middle East respiratory syndrome coronavirus*) e SARS-CoV (4). Seu mecanismo de ação parece interferir na síntese da RNA polimerase viral, causando atraso na terminação da cadeia e diminuição da produção de RNA viral (5).

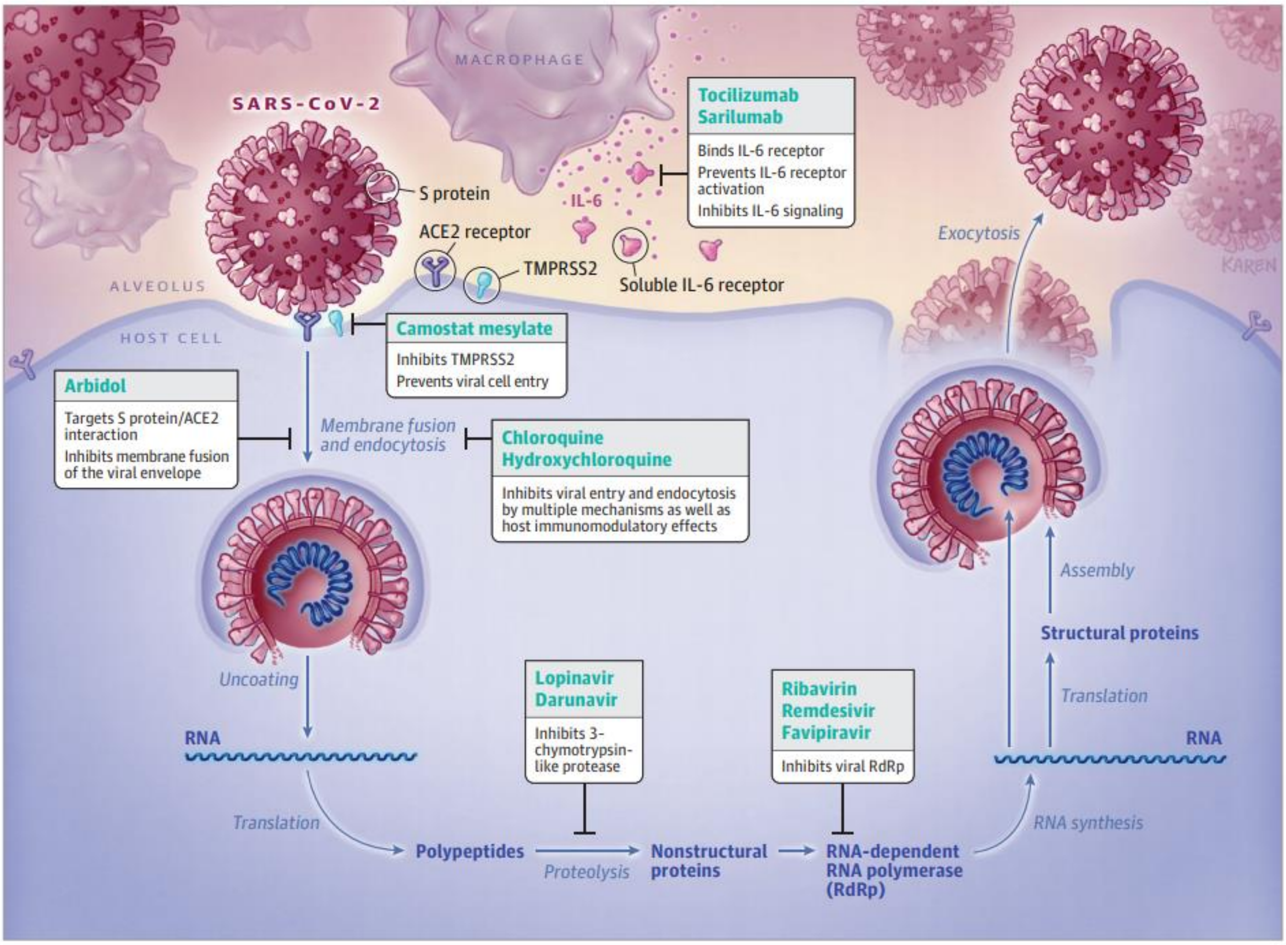


Figura 1. Esquema ilustrativo do ciclo de vida viral da síndrome respiratória aguda coronavirus 2 (sars-cov-2) e potenciais alvos de drogas demostrando o mecanismo de ação do rendesivir extraído de sanders et al, 2020 (6).

O RDV foi aprovado para uso compassivo e expandido pela Agência Europeia de Medicamentos (abreviado para EMA, do inglês *European Medicines Agency*) para pacientes para o tratamento da doença coronavírus 2019 (COVID-19) em adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos com peso corporal de pelo menos 40 kg) com pneumonia que necessite de oxigênio suplementar (oxigênio de baixo ou alto fluxo ou outro não ventilação invasiva no início do tratamento) (6). A decisão foi tomada baseada no ensaio clínico NIAID-ACTT (7). Segundo a agência o medicamento mostrou efeito significativo no tempo de recuperação em pacientes com COVID-19 com pneumonia que requer oxigênio suplementar, sendo bem tolerado com efeitos colaterais leves. A Agência norte-americana de medicamentos e alimentos (abreviado para FDA, do inglês *Food*

and Drug Administration) recomendou para a mesma indicação clínica que a EMA (8). Atualmente, o RDV foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (9).

Objetivo

O objetivo desta nota técnica é analisar as evidências científicas sobre eficácia, efetividade e segurança do medicamento RDV para tratamento de pacientes com COVID-19.

Com o objetivo de nortear a busca da literatura foi formulada a pergunta estruturada, de acordo com o acrônimo PICO (População, intervenção, comparador e *outcomes* [desfechos]), conforme **Tabela 1**.

Pergunta de Pesquisa: O medicamento rendesivir é uma opção segura e eficaz para o tratamento da COVID-19?

Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)

População (P)	pacientes com diagnóstico confirmado de infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19).
Intervenção (I)	rendesivir.
Comparador (C)	placebo, medicamento ativo ou melhor tratamento de suporte.
Desfechos (*Outcomes*) (O)	Desfechos de eficácia e segurança.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem metanálise; ensaios clínicos randomizados, não randomizados e em caso de ausência destes estudos: estudos de coorte e caso-controle.

Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline (via PubMed), Embase e base de dados da Organização mundial de Saúde - OMS (https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/) com **acesso em 13 de março de 2021**. As estratégias de busca estão descritas abaixo.

Quadro 1. Estratégia de buscas por evidências nas plataformas de busca.

Plataformas de busca	Estratégia	Localizados	Duplicadas	Incluídos
MEDLINE (via PubMed)	(("sars cov 2"[MeSH Terms] OR "coronavirus disease 2019 virus"[All Fields] OR "2019 novel coronavirus"[All Fields] OR "sars cov 2 virus"[All Fields] OR "covid 19 virus"[All Fields] OR "wuhan coronavirus"[All Fields] OR "sars coronavirus 2"[All Fields] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "covid 19"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields] OR "covid 19 virus infection"[All Fields] OR "2019 ncov infection"[All Fields] OR "2019 novel coronavirus disease"[All Fields] OR "2019 ncov disease"[All Fields] OR "covid19"[All Fields] OR "coronavirus disease 2019"[All Fields] OR "sars cov 2 infection"[All Fields] OR "covid 19 pandemic"[All Fields])) AND (((remdesivir[Supplementary Concept]) OR (remdesivir[Title/Abstract])) OR ("veklury"[All Fields])). Filters applied: Clinical Study, Clinical Trial, Comparative Study, Meta-Analysis, Multicenter Study, Observational Study, Randomized Controlled Trial, Systematic Review.	94		5

Embase	('coronavirus disease 2019'/exp OR '2019 novel coronavirus disease' OR '2019 novel coronavirus infection' OR '2019-ncov infection' OR 'covid' OR 'covid19' OR 'sars-cov-2 disease' OR 'sars-cov-2 infection' OR 'sars-cov2 infection' OR 'coronavirus disease 2019') AND ('remdesivir'/exp OR 'remdesivir') AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled trial' OR 'meta analysis'/exp OR 'meta-analysis' OR 'controlled study'/exp OR 'controlled trial' OR 'systematic review'/exp OR 'systematic review' OR 'observational study'/mj OR 'observational study' OR 'comparative study'/mj OR 'comparative study' OR 'comparison' OR 'multicenter study'/mj OR 'multicenter study')	1022		
WHO database of publications on coronavirus disease (COVID-19)	tw:(remdesivir) Filters applied: Type of study Controlled clinical trial Observational study Systematic review Evidence synthesis) Health economic evaluation	143		
TOTAL		1259	194	**5**

Seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa foram avaliados os títulos e resumos das publicações identificadas por meio da estratégia de busca, sendo as publicações potencialmente elegíveis pré-selecionados (fases 1 e 2). Na segunda etapa (fase 3), foi realizada a avaliação do texto na íntegra das publicações pré-selecionados para confirmação da elegibilidade. O processo de seleção foi realizado por meio da plataforma Rayyan (10).

A busca nas plataformas MEDLINE (via PubMed), Embase, e no banco de dados sobre a Covid-19 da OMS, resultou em 1.259 publicações (94 no PubMed, 1.022 no Embase e 143 no banco da OMS), sendo que 194 eram duplicadas. Foram lidos os títulos e resumos das 1064 publicações (fase 1 e 2), sendo incluído 39 estudos na leitura completa (fase 3). Após a leitura dos estudos foram selecionadas cinco referências para compor as evidências. Para seleção dos estudos foi priorizada as revisões sistemáticas (RS) mais recentes, portanto, mais atualizadas, e ensaios clínicos não incluídos em nenhuma destas RS selecionadas.

Ao total foram incluídas cinco revisões sistemáticas para compor as evidências (11–15).

Os desfechos selecionados incluíram mortalidade, ventilação mecânica, eventos adversos, depuração viral, tempo e taxa de melhora/recuperação clínica e progressão para doença grave.

Análise crítica dos estudos incluídos

A evidência de eficácia e segurança do rendesivir para tratamento da COVID-19 é oriunda principalmente de quatro ensaios clínicos, onde dois compararam o medicamento com cuidado padrão (16,17) e dois com placebo (7,18). Um ensaio avaliou dois tempos de tratamento diferentes de rendesivir (5 e 10 dias) comparando-o com o tratamento padrão (16). As características e dados destes estudos estão descritos no

anexo deste documento. A qualidade das evidências e principais resultados estão descritos no Quadro 2. A evidência foi apresentada por desfechos clínicos.

Mortalidade

Meta-análise dos dados dos quatro ensaios clínicos não mostrou diferença significativa entre rendesivir e um grupo controle para todas as causas de mortalidade (RR 0,93; IC 95% 0,82-1,07; *p* = 0,31; I^2 = 0%; Figura 2). Os pontos de tempo de avaliação foram 28 e 29 dias após a randomização (15).

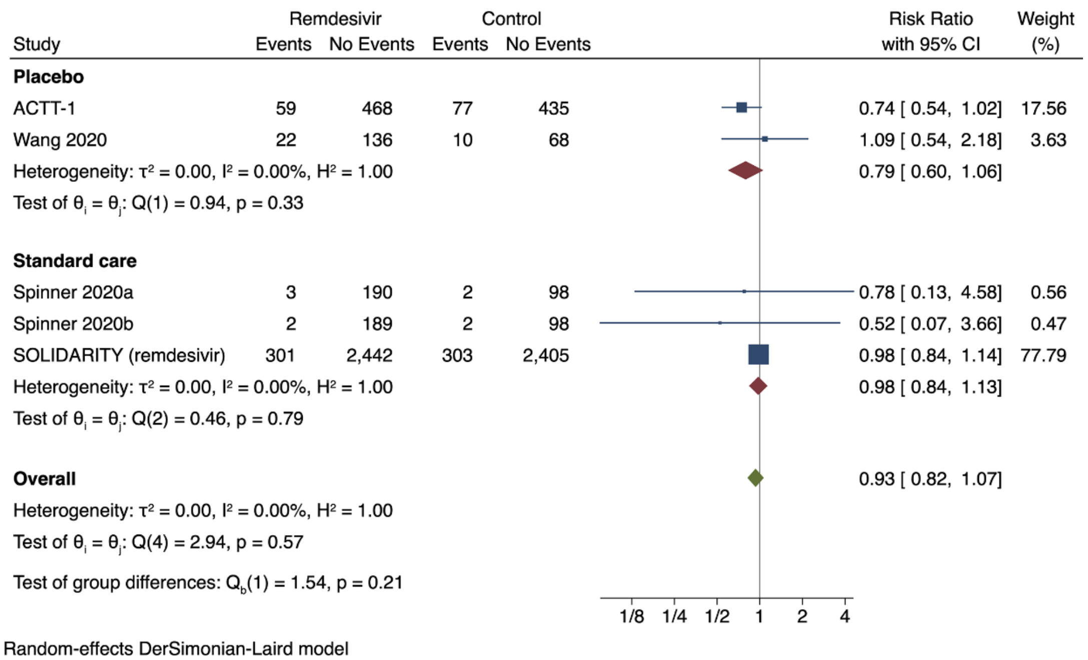


Figura 2. Meta-análise do rendesivir comparado a um grupo controle (tratamento padrão ou placebo) para o desfecho mortalidade por todas as causas.
Fonte: Juul et al. (2021) Interventions for treatment of COVID-19: Second edition of a living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project). PLOS ONE 16(3): e0248132. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248132
https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0248132

Para este desfecho, a análise de subgrupo comparando os efeitos da intervenção precoce (definida como nenhum uso de oxigenação) com a tardia (oxigenação ou suporte respiratório) também não mostrou diferença significativa ente rendesivir e o grupo controle (p = 0,85) (Figura 3) (15).

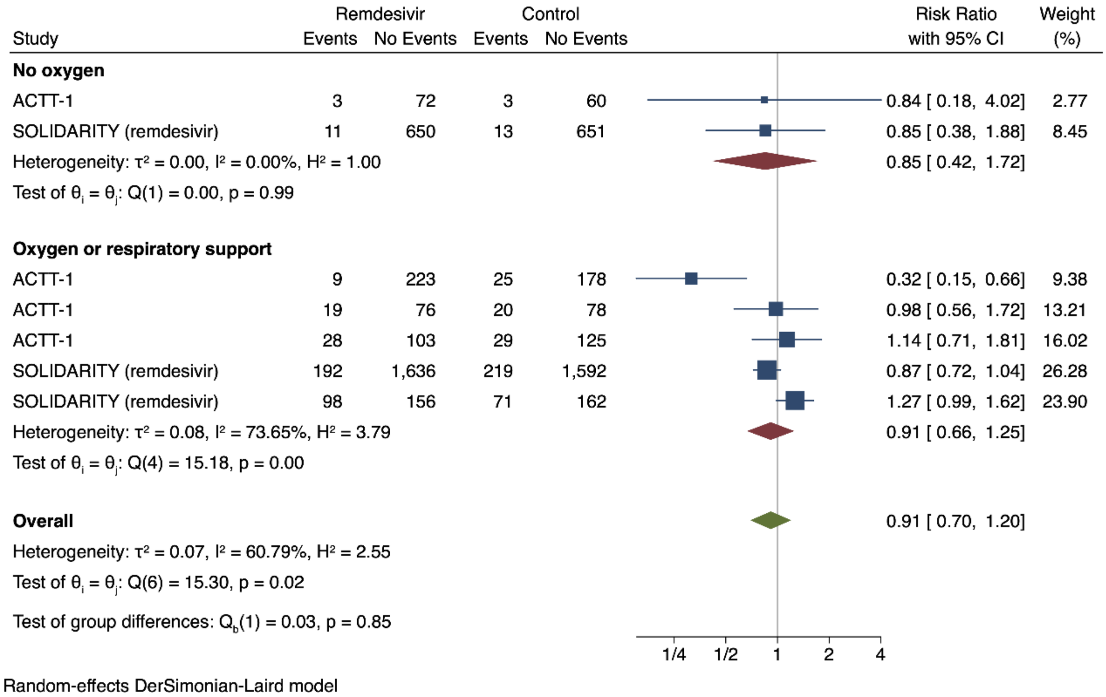


Figura 3. Análise de subgrupo de intervenção precoce comparada com a tardia para o desfecho mortalidade por todas as causas.

Fonte: Juul et al. (2021) Interventions for treatment of COVID-19: Second edition of a living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project). PLOS ONE 16(3): e0248132. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248132 https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0248132

Kaka et al., 2021 encontraram resultados semelhantes. Em suas análises de subgrupo em comparação com um grupo controle, rendesivir pode resultar em pouca ou nenhuma diminuição na mortalidade em pacientes que não necessitam de oxigenação (RR, 0,78; IC95% 0,41 - 1,50), uma diminuição moderada em pacientes recebendo oxigenação, mas sem necessidade de ventilação (RR, 0,81; IC95% 0,68 - 0,96) e um moderado aumento em pacientes recebendo ventilação (RR, 1,19; IC95% 0,98 - 1,46). O efeito do medicamento não mostrou diferença na mortalidade para idade, sexo, etnia, tabagismo, comorbidades, uso concomitante de corticosteroides, duração da hospitalização randomização, ou duração dos sintomas (14).

Metanálise em rede avaliou diversos tratamentos que vêm sendo estudados para COVID-19. Este estudo inclui 110 referências, sendo 40 ECR e 70 estudos observacionais. Para o desfecho mortalidade, o RDV (*odds ratio* - OR 0,62; IC95% 0,39 - 0,98, p = 0,041) e o uso de corticosteroides (OR 0,78; IC95% 0,66 - 0,91, p = 0,002) reduziram significativamente a mortalidade em pacientes moderados a graves em análise que incluiu apenas ECR (Figura 4) (12). Ressalta-se que a metanálise não incluiu o estudo de Pan et al., 2020 (17). No estudo realizado por Pan e colaboradores, 2.750 pacientes foram randomizados para serem tratados com rendesivir. Os resultados não mostraram nenhum benefício do medicamento em pauta para nenhum dos desfechos avaliados. Em pacientes graves em UTI, o corticosteroide (OR 0,54; IC95% 0,40-0,73, *p* <0,001) foi o único tratamento que apresentou melhora significativa na mortalidade.

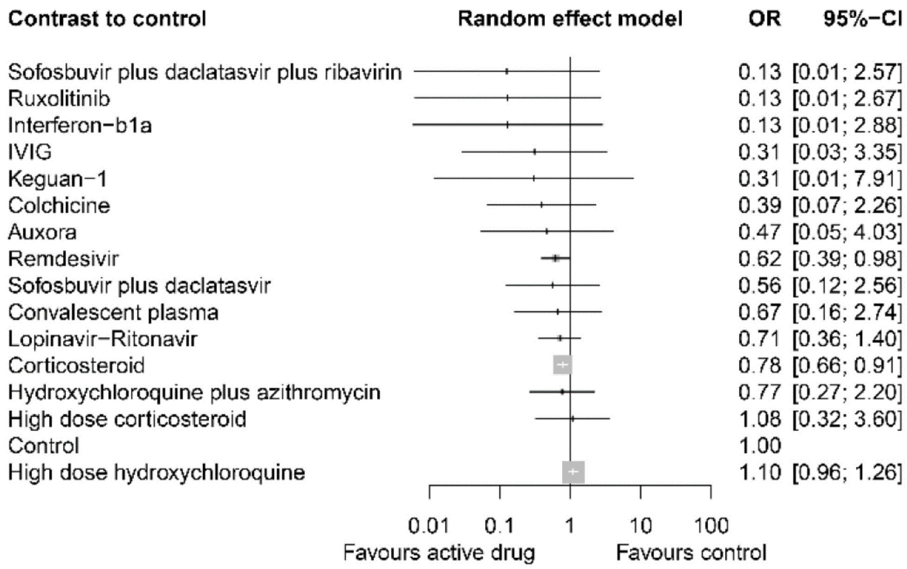


FIGURA 4. Meta-análise de intervenções farmacológicas em comparação com o controle (tratamento padrão) para resultados de mortalidade.
Fonte: Kim et al., 2020.

<u>Recuperação ou melhora clínica</u>

O rendesivir não obteve uma diferença média padronizada estatisticamente significativa para o desfecho tempo para melhora clínica (SMD -0,80 dia; IC 95% -2,12 - 0,53; p = 0,12; I^2 = 98%) comparado ao grupo controle. No entanto, apresentou taxas mais altas de pacientes recuperados (diferença de risco - RD 0,07; IC95% 0,05 - 0,08; p <0,01; I^2 = 0%) e pacientes com alta hospitalar (RD 0,07; IC 95% 0,03 - 0,11; p = 0,02; I^2 = 0%) (11). Os dados podem ser visualizados da Figura 5. Os pacientes foram considerados recuperados se tivessem alta hospitalar ou fossem internados sem necessidade de oxigênio.

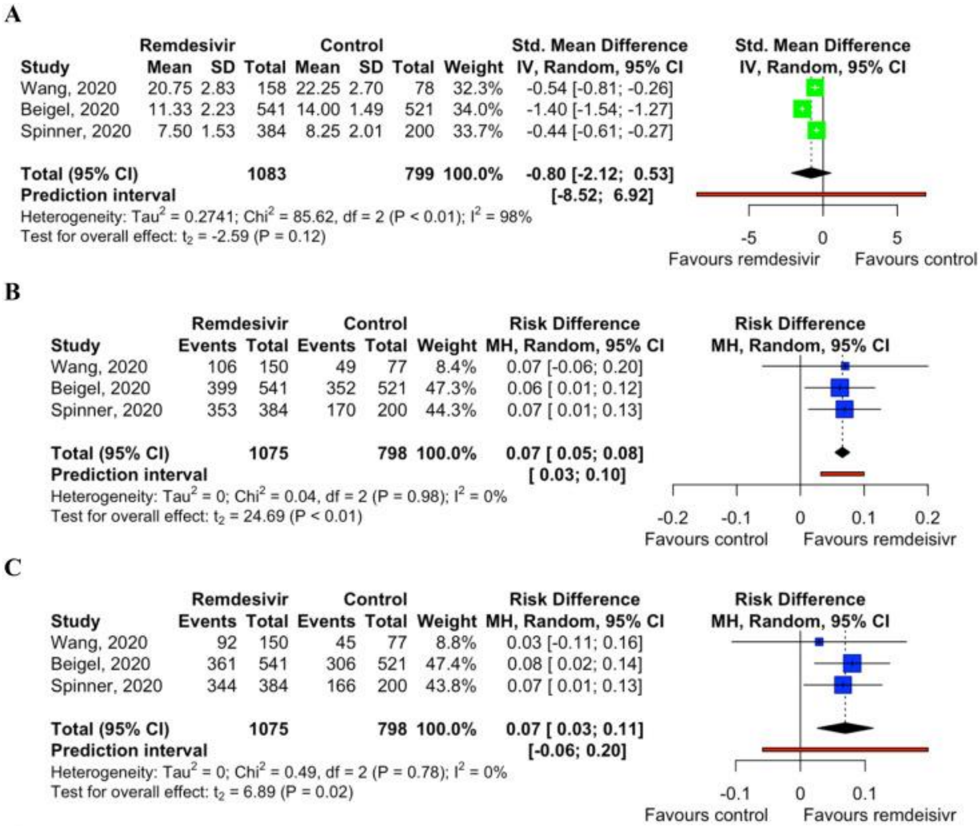


Figura 5. A. Forest plot para tempo médio para melhora clínica. B. Forest plot para pacientes recuperados. C. Forest plot para alta hospitalar.
Fonte: Al-Abdouh, et al., 2021

Em subgrupos por idade, sexo, duração dos sintomas, gravidade da doença ou uso concomitante de corticosteroides, o uso do rendesivir no tempo de recuperação não variou entre eles. Já em pacientes que receberam ventilação mecânica invasiva o rendesivir pode não reduzir o tempo de recuperação (14).

Kaka et al., 2020 encontraram uma diferença significativa na proporção de pacientes recuperados entre rendesivir e grupo controle (RR 1,09; IC95% 1,03 – 1,15) (14).

Resultados discordantes foram encontrados em outra metanálise. Pacientes tratados com rendesivir tiveram um tempo significativamente menor para melhora clínica do que o grupo comparador, com uma diferença média combinada de 2,99 (IC 95%, 2,71-3,28, p <0,0001) (13). Na análise de sensibilidade realizada pelos autores este resultado mão permaneceu significativo. No entanto, esta metanálise só incluiu dados de Beigel et al., 2020 e Spinner et al., 2020 (7,16).

Dados de taxa de melhora clínica não mostrou diferença entre rendesivir e grupo controle (RR 1,06; IC95% 0,99 – 1,13; COVID-NMA: https://covid-nma.com/).

<u>**Ventilação mecânica invasiva**</u>

Dados da metanálise de Juul et al., 2020 mostraram que o rendesivir não obteve diferença estatística quando comparado com o grupo controle para o desfecho ventilação mecânica (RR 0,73; IC 95% 0,42-1,27; p =

0,27; I 2 = 83,1%) (Figura 6) (15). Resultados semelhantes foram encontrados por Rezagholizadeh e colaboradores (13).

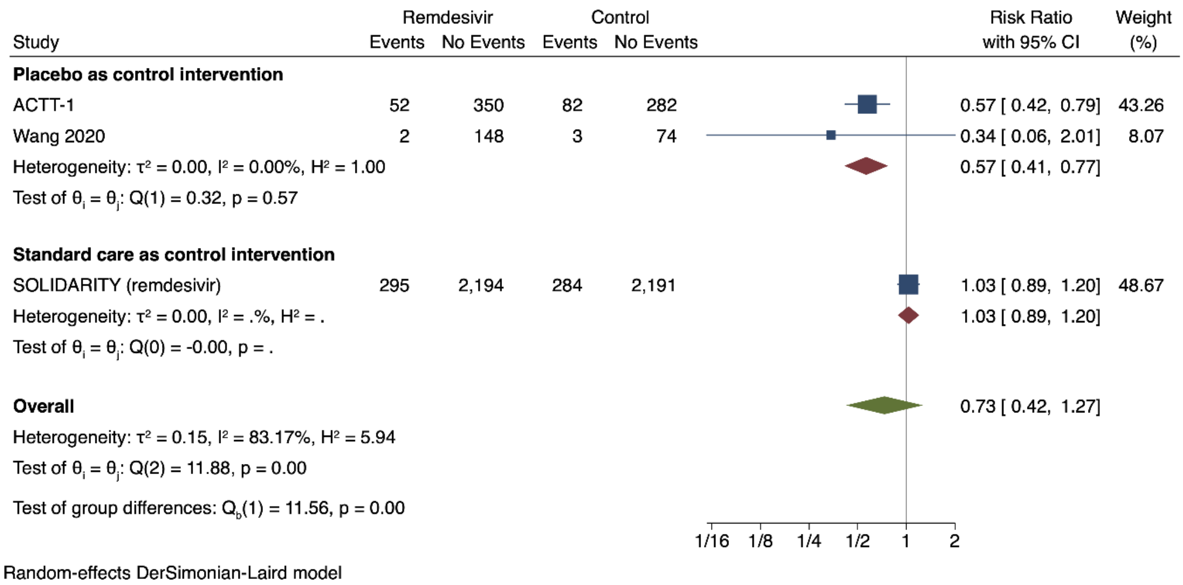


Figura 6. Meta-análise do rendesivir comparado a um grupo controle (tratamento padrão ou placebo) para o desfecho ventilação mecânica.

Fonte: Juul et al. (2021) Interventions for treatment of COVID-19: Second edition of a living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project). PLOS ONE 16(3): e0248132. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248132
https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0248132

Progressão para doença grave

Dos medicamentos para tratamento da COVID-19 avaliados por Kim et al., 2020, os que apresentaram algum benefício no desfecho progressão para doença grave (pneumonia grave, admissão à unidade de terapia intensiva (UTI) e/ou ventilação mecânica) foram: corticosteroides em altas doses (OR 0,23, IC 95% 0,06 a 0,86, p = 0,032) e rendesivir (OR 0,28, IC 95% 0,16 - 0,50, p <0,001) (Figura 7) (12).

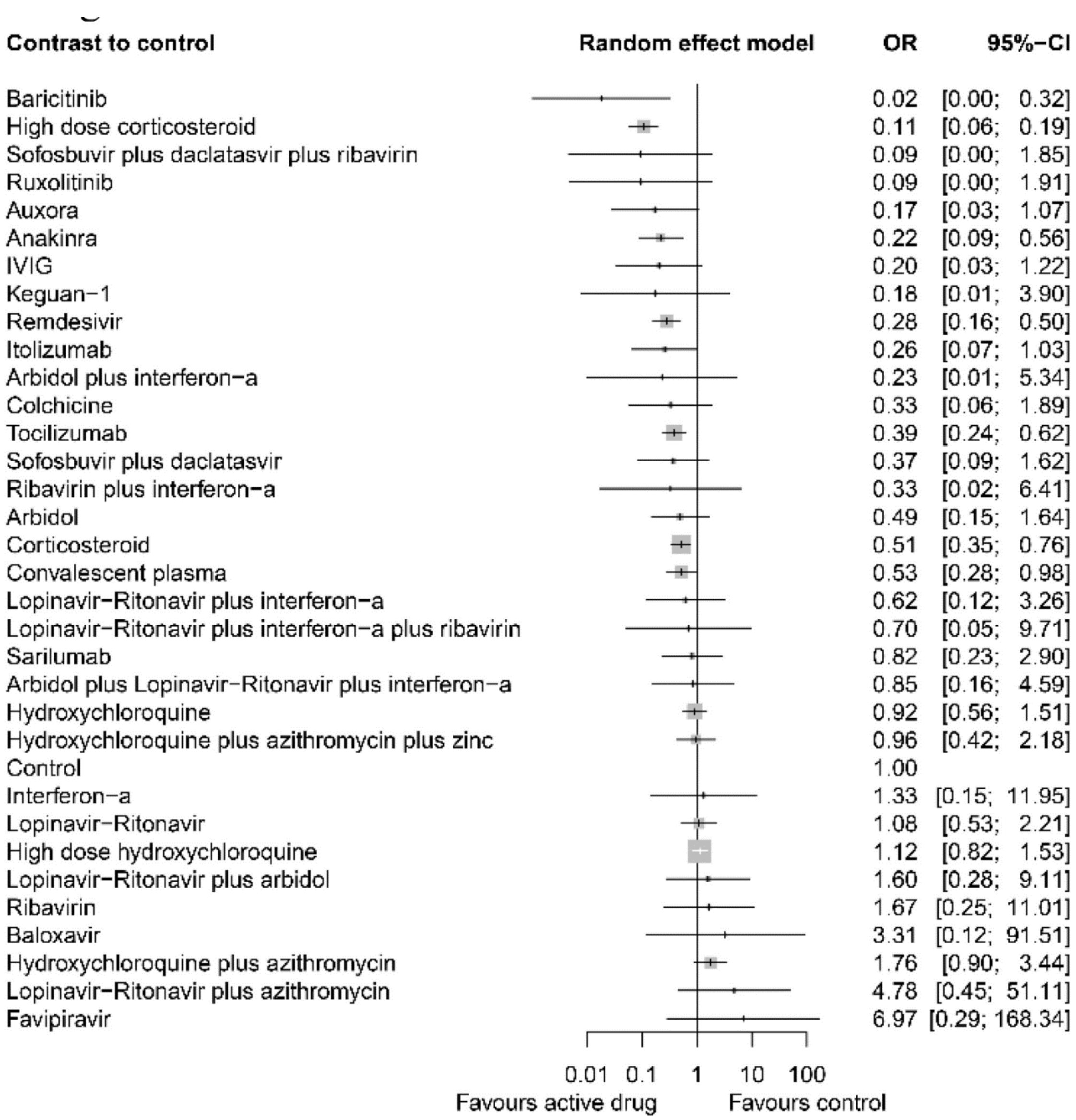


Figura 7. Meta-análise de intervenções farmacológicas em comparação com o controle (tratamento padrão) para resultados de eficácia.

Fonte: Kim MS, An MH, Kim WJ, Hwang TH (2020) Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of COVID-19: A systematic review and network meta-analysis. PLOS Medicine 17(12): e1003501. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003501.https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1003501

__Carga viral__

Conforme demonstrado no estudo de Wang, et al., 2020, não houve diferença significativa entre rendesivir e placebo na incidência de conversão viral negativa no dia 7 de tratamento (RR 1,02; IC95% 0,76-1,38; COVID-NMA: https://covid-nma.com/) (18).

__Eventos adversos__

Dados metanalizados por Juul et al., 2021 não mostraram diferença significativa entre rendesivir e grupo controle para o desfecho eventos adversos graves em 28 dias (RR 0,82; IC 95% 0,68 a 1,00; p = 0,05; I 2 = 38,9%) (Figura 8) (15).

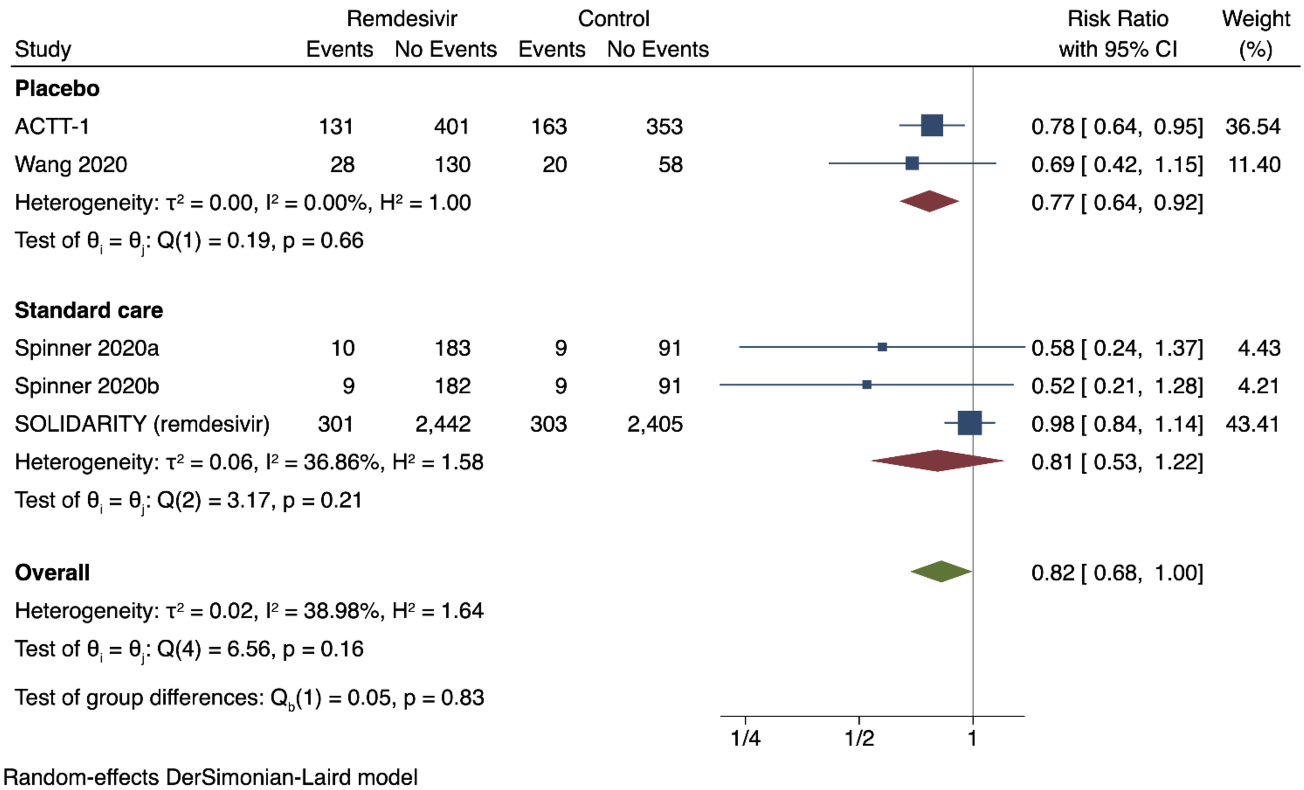


Figura 8. Meta-análise do rendesivir comparado a um grupo controle (tratamento padrão ou placebo) para o desfecho eventos adversos graves.
Fonte: Juul et al. (2021) Interventions for treatment of COVID-19: Second edition of a living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project). PLOS ONE 16(3): e0248132. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248132
https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0248132

Para o desfecho eventos adversos não graves, a metanálise também não mostrou evidência de diferença entre rendesivir e o grupo controle (RR 0,99; IC95% 0,91 - 1,08; p = 0,86; I 2 = 56,4%) (15).

Rendesivir por 5 dias versus por 10 dias

A meta-análise para avaliação das diferenças de tempo de tratamento com rendesivir por 5 ou 10 dias incluiu dois estudos: Goldman et al., 2020 e Spinner et al., 2020 (16,19). Os resultados apresentaram apenas uma diferença significativa entre os grupos para reações adversas graves (RR 0,64; IC95%, 0,47–0,87, p = 0,01) (Figura 9). Em análises de sensibilidade, os resultados não permaneceriam robustos se fosse excluído o estudo de Spinner et al., 2020 para os desfechos melhora e recuperação clínica em 14 dias e o estudo de Goldman et al., 2020 para evento adverso grave (13).

Group by Outcome	Study name	Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value	Relative weight
Alive discharge (14)	Goldman et al.	1.148	0.963	1.367	0.123	29.18
Alive discharge (14)	Spinner et al.	1.010	0.903	1.131	0.856	70.82
Total		1.049	0.954	1.153	0.324	
Heterogeneity: Tau²=0.002; Q-value=1.439; df=1 (P=0.230); I²=30.519%						
Alive discharge (28)	Spinner et al.	0.987	0.922	1.057	0.712	100.00
Total		0.987	0.922	1.057	0.712	
Heterogeneity: Tau²=0.0; Q-value=0.0; df=0 (P=1.0); I²=0.0%						
Clinical improvement (28)	Spinner et al.	0.993	0.928	1.062	0.839	100.00
Total		0.993	0.928	1.062	0.839	
Heterogeneity: Tau²=0.0; Q-value=0.0; df=0 (P=1.0); I²=0.0%						
Death (14)	Goldman et al.	0.750	0.404	1.395	0.364	93.71
Death (14)	Spinner et al.	0.505	0.046	5.526	0.576	6.29
Total		0.732	0.402	1.334	0.308	
Heterogeneity: Tau²=0.0; Q-value=0.098; df=1 (P=0.754); I²=0.0%						
Death (28)	Spinner et al.	0.674	0.114	3.987	0.663	100.00
Total		0.674	0.114	3.987	0.663	
Heterogeneity: Tau²=0.0; Q-value=0.0; df=0 (P=1.0); I²=0.0%						
Recovery (28)	Spinner et al.	0.993	0.936	1.054	0.828	100.00
Total		0.993	0.936	1.054	0.828	
Heterogeneity: Tau²=0.0; Q-value=0.0; df=0 (P=1.0); I²=0.0%						
Serious ADR	Goldman et al.	0.608	0.437	0.847	0.003	87.59
Serious ADR	Spinner et al.	0.909	0.378	2.188	0.832	12.41
Total		0.640	0.469	0.871	0.005	
Heterogeneity: Tau²=0.0; Q-value=0.705; df=1 (P=0.401); I²=0.0%						
Clinical improvement (14)	Goldman et al.	1.188	1.008	1.399	0.040	43.75
Clinical improvement (14)	Spinner et al.	0.997	0.892	1.113	0.955	56.25
Total		1.076	0.908	1.276	0.398	
Heterogeneity: Tau²=0.010; Q-value=3.001; df=1 (P=0.083); I²=66.681%						
Recovery (14)	Goldman et al.	1.189	1.025	1.378	0.022	44.26
Recovery (14)	Spinner et al.	1.010	0.913	1.118	0.840	55.74
Total		1.086	0.927	1.272	0.308	
Heterogeneity: Tau²=0.009; Q-value=3.166; df=1 (P=0.075); I²=68.416%						

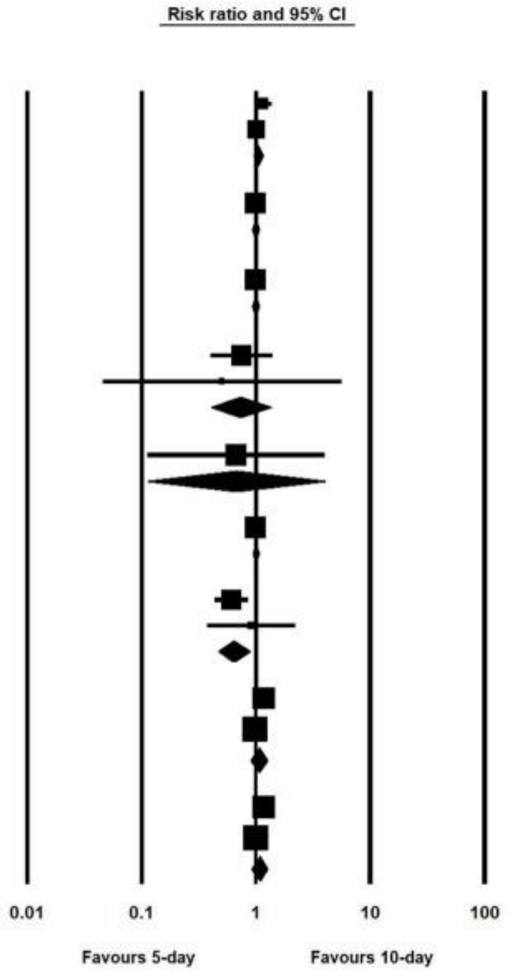


Figura 9. Forest plot para os resultados clínicos dos cursos de rendesivir de 5 e 10 dias.
Fonte: Rezagholizadeh, et al., 2020. /pmc/articles/PMC7859696/

Tempo de internação hospitalar e porcentagem de hospitalizações

As análises de Kaka et al., 2021 mostraram que rendesivir pode reduzir moderadamente o tempo médio de internação hospitalar (diferença média, −5 dias [IC, −7,7 a −2,3 dias] e 0 dias [IC, −4,0 a 4,0 dias]; 2 ECR) quando comparado com placebo, mas o medicamento provavelmente não diminui a porcentagem de pacientes hospitalizados entre os dias 7 e 14 em comparação com o tratamento padrão (14).

Avaliação do risco de viés e qualidade da evidência

A avaliação de risco de viés dos quatro ensaios clínicos que avaliaram a eficácia e segurança do rendesivir foi realizada pela ferramenta *Cochrane Risk of Bias* - versão 2 (RoB 2) (20).

Em geral os estudos apresentaram alto risco de viés principalmente nos domínios desvios das intervenções pretendidas, falta de dados nos resultados, na medição destes resultados e viés decorrente de relatórios seletivos de resultados (Figura 10).

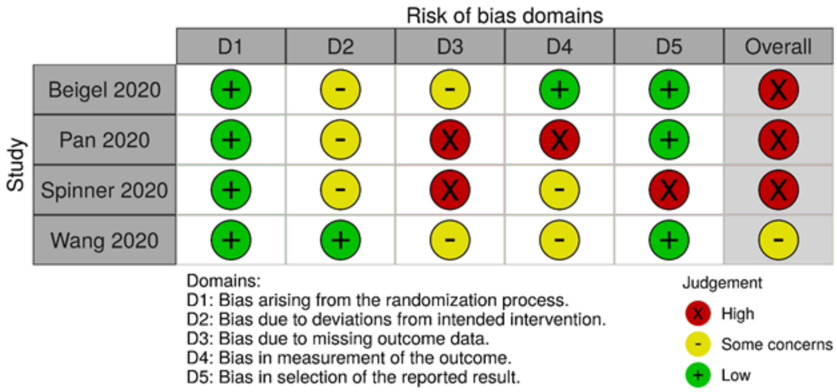


Figura 10. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados

No quadro abaixo apresenta os principais resultados resumidamente e a qualidade da evidência.

Quadro 2. Avaliação da qualidade das evidências e principais resultados

Rendesivir comparado a placebo ou cuidado padrão para tratamento da COVID-19

Patients or population: Anyone with a diagnosis of COVID-19
Setting: Any setting
Intervention: Rendesivir
Comparison: Grupo controle

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	rendesivir	grupo controle (placebo e melhor cuidado padrão)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidade (seguimento: média 28 dias)												
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave [a]	nenhum	387/3812 (10.2%)	394/3135 (12.6%)	**RR 0.93** (0.82 para 1.07)	**9 menos por 1.000** (de 23 menos para 9 mais)	⨁⨁⨁◯ MODERADA	CRÍTICO
Ventilação mecânica												
3	ensaios clínicos randomizados	muito grave [b]	não grave	não grave	muito grave [c]	nenhum	349/3041 (11.5%)	369/2916 (12.7%)	**RR 0.73** (0.42 para 1.27)	**34 menos por 1.000** (de 73 menos para 34 mais)	⨁◯◯◯ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Tempo para melhora clínica												

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	rendesivir	grupo controle (placebo e melhor cuidado padrão)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
3	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave [d]	não grave	muito grave [e]	nenhum	1083 participantes	799 participantes	**SMD -0.80** (-2,02 para 0.53) []		⨁◯◯◯ MUITO BAIXA	CRÍTICO
							-	0.0%				
Taxa de melhora clínica												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave [f]	nenhum	448/554 (80.9%)	211/278 (75.9%)	**RR 1.06** (0.99 para 1.13)	**46 mais por 1.000** (de 8 menos para 99 mais)	⨁⨁⨁◯ MODERADA	IMPORTANTE
Conversão viral negativa												
1	ensaios clínicos randomizados	muito grave [b]	não grave	não grave	grave [a]	nenhum	202/554 (36.5%)	96/278 (34.5%)	**RR 1.02** (0.76 para 1.38)	**7 mais por 1.000** (de 83 menos para 131 mais)	⨁◯◯◯ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Alta hospitalar												
3	ensaios clínicos randomizados	muito grave [b]	não grave	não grave	não grave	nenhum	797/1075 (74.1%)	517/798 (64.8%)	**RD 0.07** (0.03 para 0.11)		⨁⨁◯◯ BAIXA	CRÍTICO
Pacientes recuperados												
3	ensaios clínicos randomizados	muito grave [b]	não grave	não grave	não grave	nenhum	683/884 (77.3%)	571/798 (71.6%)	**RR 1.09** (1.03 para 1.15)	**64 mais por 1.000** (de 21 mais para 107 mais)	⨁⨁◯◯ BAIXA	
Eventos adversos graves												
4	ensaios clínicos randomizados	muito grave [b]	grave [g]	não grave	muito grave [c]	nenhum	479/3817 (12.5%)	504/3502 (14.4%)	**RR 0.82** (0.68 para 1.00)	**26 menos por 1.000** (de 46 menos para 0 menos)	⨁◯◯◯ MUITO BAIXA	
Eventos adversos não graves												
4	ensaios clínicos randomizados	muito grave [b]	grave [d]	não grave	não grave	nenhum	589/1071 (55.0%)	438/794 (55.2%)	**RR 0.99** (0.91 para 1.08)	**6 menos por 1.000** (de 50 menos para 44 mais)	⨁◯◯◯ MUITO BAIXA	

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Explanations

a. Rebaixado em 1 nível: devido ao amplo intervalo de confiança com possibilidade de benefício e/ou dano com número baixo de eventos

b. Rebaixado em dois níveis pelo alto risco de viés

c. Rebaixado em 2 níveis pois não havia informações suficientes para confirmar ou rejeitar uma redução de risco relativo (RR) de 20%.

d. Rebaixado em um nível Heterogeneidade muito alta

e. Rebaixado em dois níveis pois médias foram calculadas a partir de medianas e intervalos

f. Rebaixado em 1 nível: devido ao baixo número de participantes

g. Rebaixado em 1 nível devido à inconsistência entre efeito fixo e meta-análise de efeito aleatório.

Considerações

Os estudos incluídos nas revisões sistemáticas apresentadas possuem de médio a alto risco de viés e a qualidade das evidências para os desfechos foi de muito baixa a moderada. Os estudos apresentaram diversos problemas metodológicos como falta de poder estatístico para detectar diferenças nos resultados, design de rótulo aberto e escala usada para avaliar os resultados não era ideal para detectar diferenças em pacientes com doença moderada. De modo geral, o rendesivir não apresentou benefícios na mortalidade, sem diferença entre pacientes como ou sem uso de oxigenação ou suporte respiratório) (Certeza moderada da evidência). Também não obteve benefícios para o desfecho tempo e taxa da melhora clínica comparado ao grupo controle (Certeza muito baixa e moderada da evidência, respectivamente). No entanto, apresentou taxas mais altas de pacientes recuperados e pacientes com alta hospitalar nos dados metanalizados (ambos desfechos com certeza baixa da evidência). Em pacientes em ventilação mecânica invasiva o rendesivir não apresentou benefícios comparado ao grupo controle (Certeza muito baixa da evidência).

O rendesivir foi aprovado recentemente para tratamento da Covid-19 em adultos e adolescentes (com idade ≥ 12 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40 kg) com pneumonia que requerem administração suplementar de oxigênio (oxigênio de baixo fluxo ou alto fluxo, ou outra ventilação não invasiva no início do tratamento). De acordo com a coletiva de imprensa da Anvisa, o principal estudo que subsidiou a tomada de decisão foi o elaborado por Beigel e colaboradores, o ACTT-1 (7). Este estudo foi realizado em centros de tratamento de diversos países e incluiu 1062 pacientes (541 atribuídos ao rendesivir e 521 ao placebo). A média de idade destes pacientes foi de 58,9 anos. Quanto a gravidade da COVID-19, 159 (15,0%) tinham doença leve a moderada e 903 (85,0%) grave.

Durante o estudo, 373 pacientes receberam hidroxicloroquina e 241 receberam glicocorticoide. Os resultados mostraram que os pacientes tratados com rendesivir tiveram menor tempo de recuperação do que os tratados com placebo (mediana, 10 dias, em comparação com 15 dias; razão da taxa de recuperação, 1,29; IC 95% 1,12 a 1,49; $p < 0,001$).

Para classificação da recuperação foi considerado uma escala de 8 categorias: 1- não hospitalizado e sem limitações de atividades; 2- não hospitalizado, com limitação de atividades, necessidade de oxigênio domiciliar ou ambos; 3- hospitalizado, sem necessidade de oxigênio suplementar e sem necessidade de cuidados médicos contínuos; 4- hospitalizado, sem necessidade de oxigênio suplementar, mas exigindo cuidados médicos contínuos; 5- hospitalizado, necessitando de qualquer oxigênio suplementar; 6- hospitalizado, necessitando de ventilação não invasiva ou uso de dispositivos de oxigênio de alto fluxo; 7- hospitalizado, com ventilação mecânica invasiva ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO); e 8- morte. A razão da taxa de recuperação foi maior com diferença significativa entre os pacientes com uma pontuação basal de 5 (razão da taxa de recuperação, 1,45; IC95%, 1,18 a- 1,79). Para aqueles com ventilação mecânica ou ECMO a taxa de recuperação não apresentou diferença estatística entre os grupos (0,98; IC95%, 0,70-1,36). Em pacientes com doença grave que necessitavam de oxigênio suplementar, o tempo de recuperação foi de 11 dias para pacientes que receberam rendesivir, em comparação com 18 dias para pacientes que receberam placebo. Entretanto, não

foi observada diferença no tempo de recuperação em pacientes que já estavam em ventilação mecânica ou oxigenação por membrana extracorpórea. Nenhuma diferença também foi observada em pacientes com doença leve/moderada que não necessitavam de oxigênio suplementar.

O benefício do rendesivir foi maior quando administrado no início da doença: pacientes tratados durante os primeiros 10 dias após o início dos sintomas tiveram uma razão de taxa de recuperação de 1,37 (IC 95%, 1,14 - 1,64), enquanto os tratados após de 10 dias após o início dos sintomas tiveram uma razão de taxa para recuperação de 1,20 (IC95%, 0,94-1,52). O benefício do RDV para reduzir o tempo de recuperação foi mais aparente em pacientes que necessitaram de oxigenação suplementar no momento da inscrição (n = 435; RR 1,45; IC95%, 1,18-1,79). Não foi encontrada nenhuma diferença no tempo de recuperação entre os braços em pacientes em oxigênio de alto fluxo ou ventilação não invasiva no momento da inscrição (RR 1,09; IC 95%, 0,76-1,57).

Este estudo parece ser o mais completo com avaliação de vários desfechos. A evidência de um maior benefício no subgrupo de pacientes que consiste naqueles hospitalizados com necessidade de oxigenação suplementar não invasiva de baixo fluxo foi oriunda deste estudo.

Não foi possível identificar quantos destes pacientes tinham pneumonia. Outros dois estudos incluíram apenas pacientes pneumonia (16,18).

Ressalta-se que os três estudos acima mencionados apresentam em seus resultados algum benefício do rendesivir na taxa de recuperação e tempo de internação, no entanto, dados do estudo conduzido pela OMS mostram que nenhum dos medicamentos avaliados reduziram substancialmente o tempo de recuperação (alta hospitalar) e o rendesivir proporcionaria no máximo apenas um pequeno efeito neste tempo.

A maioria dos pacientes incluídos nos estudos faziam uso de outra medicação como hidroxicloroquina, lopinavir + ritonavir, corticosteroides, interferons entre outros, a depender do protocolo do lugar de internação do paciente. No estudo de Beigel et al., 2020., 36% dos pacientes faziam uso de hidroxicloroquina e 23% corticosteroides. Os autores relataram que ainda sim o rendesivir apresentou benefícios no tempo de recuperação: hidroxicloroquina 9 dias comparado a 14 dias para placebo; corticoide 10 dias e 16 dias para placebo.

Conclusões

Atualmente as evidências de eficácia e segurança do RDV em comparação ao placebo ou em comparação com ele em esquemas de tratamentos diferentes são oriundas de quatro ensaios clínicos. Os resultados apontaram para a falta de benefício do RDV na redução do tempo de ventilação mecânica, mortalidade, melhora

clínica e conversão viral negativa, considerados desfechos críticos e importantes. O RDV parece seguro, sem diferença de eventos adversos graves comparado ao grupo controle.

O benefício do RDV foi mais aparente em pacientes hospitalizados em uso de oxigênio suplementar de baixo fluxo e com pneumonia, visto que a maioria da população estudada tinha pneumonia no momento da randomização. Não foi observado benefícios do tratamento com RDV em pacientes recebendo alto fluxo de oxigênio, ventilação mecânica ou ECMO, mas os estudos não foram projetados para detectar diferenças dentro dos subgrupos.

Os dois esquemas de administração, 5 ou 10 dias de RDV, não demostraram diferenças estatisticamente significantes.

Os estudos possuem alto risco de viés com a maioria das evidências para os desfechos avaliados com qualidade baixa ou muito baixa. A avaliação da recuperação dos pacientes, um dos benefícios encontrados com o tratamento foi avaliada por escalas que divergiram entre os estudos, o que pode interferir nos resultados. Assim, os resultados dos estudos devem ser interpretados com cautela, pois nenhum deles foi conclusivo em demonstrar a eficácia, efetividade e segurança do RDV. Ademais, o RDV não teve resultados estatisticamente significantes para o desfecho mortalidade.

Portanto é necessário dados mais robustos para estimar o real benefício da tecnologia no tratamento de pacientes com a COVID-19.

Referências

1. Bonilla-Aldana DK, Dhama K, Rodriguez-Morales AJ. Revisiting the one health approach in the context of COVID-19: A look into the ecology of this emerging disease. Advances in Animal and Veterinary Sciences. 2020;8(3):234–7.
2. Brasil. Protocolo de manejo clínico do coronavírus (Covid-19) na Atenção Primária à Saúde. Ministério da Saúde. 2020;
3. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Vol. 34, Travel Medicine and Infectious Disease. Elsevier USA; 2020. p. 101623.
4. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. Science Translational Medicine [Internet]. 2017 Jun 28 [cited 2021 Mar 14];9(396). Available from: http://stm.sciencemag.org/
5. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Götte M. The antiviral compound rendesivir potently inhibits RNAdependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus [Internet]. Vol. 295, Journal of Biological Chemistry. American Society for Biochemistry and Molecular Biology Inc.; 2020 [cited 2021 Mar 14]. p. 4773–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32094225/

6. European Medicines Agency - EMA, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Type II variation assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/005622/II/0012. Remdesevir [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 14]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/veklury-h-c-5622-ii-0012-epar-assessment-report-variation_en.pdf

7. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. New England Journal of Medicine [Internet]. 2020 Nov 5 [cited 2021 Mar 12];383(19):1813–26. Available from: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2007764

8. Rhoades A. Veklury (rendesivir) EUA Letter of Approval, reissued 10/22/2020. 2020.

9. Anvisa aprova registro da vacina da Fiocruz/AstraZeneca e de medicamento contra o coronavírus — Português (Brasil) [Internet]. [cited 2021 Mar 14]. Available from: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-aprova-registro-da-vacina-da-fiocruz-astrazeneca-e-de-medicamento-contra-o-coronavirus

10. Rayyan QCRI [Internet]. [cited 2021 Mar 14]. Available from: https://rayyan.qcri.org/

11. Al-Abdouh A, Bizanti A, Barbarawi M, Jabri A, Kumar A, Fashanu OE, et al. Rendesivir for the treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [Internet]. Vol. 101, Contemporary Clinical Trials. Elsevier Inc.; 2021 [cited 2021 Mar 12]. p. 106272. Available from: /pmc/articles/PMC7789823/

12. Kim MS, An MH, Kim WJ, Hwang T-H. Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of COVID-19: A systematic review and network meta-analysis. Kretzschmar MEE, editor. PLOS Medicine [Internet]. 2020 Dec 30 [cited 2021 Mar 12];17(12):e1003501. Available from: https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1003501

13. Rezagholizadeh A, Khiali S, Sarbakhsh P, Entezari-Maleki T. Remdesivir for treatment of COVID-19; an updated systematic review and meta-analysis. European Journal of Pharmacology [Internet]. 2021 Feb [cited 2021 Mar 12];897:173926. Available from: /pmc/articles/PMC7859696/

14. Kaka AS, MacDonald R, Greer N, Vela K, Duan-Porter W, Obley A, et al. Major Update: Remdesivir for Adults With COVID-19. Annals of Internal Medicine [Internet]. 2021 Feb 9 [cited 2021 Mar 12]; Available from: /pmc/articles/PMC7901604/

15. Juul S, Nielsen EE, Feinberg J, Siddiqui F, Jørgensen CK, Barot E, et al. Interventions for treatment of COVID-19: Second edition of a living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project). Bonovas S, editor. PLOS ONE [Internet]. 2021 Mar 11 [cited 2021 Mar 12];16(3):e0248132. Available from: https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0248132

16. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients with Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA - Journal of the American Medical Association [Internet]. 2020 Sep 15 [cited 2021 Mar 12];324(11):1048–57. Available from: https://jamanetwork.com/

17. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. New England Journal of Medicine [Internet]. 2021 Feb 11 [cited 2021 Mar 12];384(6):497–511. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33264556/

18. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. The Lancet [Internet]. 2020 May 16 [cited 2021 Mar 12];395(10236):1569–78. Available from: /pmc/articles/PMC7190303/

19. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. New England Journal of Medicine [Internet]. 2020 Nov 5 [cited 2021 Mar 13];383(19):1827–37. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32459919/

20. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. The BMJ [Internet]. 2019 Aug 28 [cited 2021 Mar 14];366. Available from: http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l4898http://www.bmj.com/

Anexo

Características e dados dos quatro ensaios clínicos que avaliaram a eficácia e segurança do rendesivir.

Característica/ Estudo	Beigel 2020	Pan 2020	Spinner 2020	Wang 2020
Delineamento	ECR controlado por placebo, duplo-cego em pacientes hospitalizados (n = 1.062) RDV (n = 541) e placebo (n = 521)	ECR, aberto, com múltiplos braços de tratamento com pacientes hospitalizados com COVID-19 (n = 11.330). 2750 receberam RDV	Ensaio randomizado aberto em pacientes hospitalizados (n = 584). RDV 10 dias (n = 193), RDV 5 dias (n = 191) e Cuidado padrão (n = 200)	ECR multicêntrico, controlado por placebo, duplo-cego em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave (n = 237)
Critérios de elegibilidade	Critérios de inclusão: ✓ Idade ≥18 anos ✓ Infecção por SARS-CoV-2 confirmada em laboratório ✓ Pelo menos 1 das seguintes condições: - Infiltrados pulmonares, conforme determinado por imagem radiográfica - SpO 2 ≤94% ou oxigênio suplementar, ventilação mecânica ou extracorpórea - Não havia limite da duração dos sintomas antes da inscrição. Critérios de exclusão: ✓ ALT ou AST> 5 vezes o limite normal ✓ eGFR <30 mL/min ✓ Gravidez ou amamentação ✓ Função renal prejudicada	Critérios de inclusão: Idade ≥18 anos ✓ Não se espera transferência para outro hospital dentro de 72 horas ✓ Sem contraindicação com os medicamentos	Critérios de inclusão: ✓ Infecção por SARS-CoV-2 confirmada em laboratório ✓ Pneumonia moderada, definida como evidência radiográfica de infiltrados pulmonares e SpO 2 > 94% em ar ambiente Critérios de exclusão: ✓ ALT ou AST> 5 vezes ULN ✓ CrCl <50 mL / min	Critérios de inclusão: ✓ Idade ≥18 anos ✓ Infecção por SARS-CoV-2 confirmada ✓ Tempo desde o início dos sintomas até a randomização <12 dias ✓ SpO 2 ≤94% em ar ambiente ou PaO 2 / FiO 2 <300 mm Hg ✓ Pneumonia confirmada radiograficamente Critérios de exclusão: ✓ ALT ou AST> 5 vezes ULN ✓ eGFR <30 mL / min ✓ Gravidez ou amamentação
Intervenções	IV RDV 200 mg no Dia 1, em seguida, 100 mg diariamente por até mais 9 dias Placebo por 10 dias	IV RDV 200 mg no Dia 0, em seguida, 100 mg diariamente nos Dias 1-9 Cuidado padrão	IV RDV 200 mg no Dia 1, em seguida, 100 mg diariamente por 9 dias IV RDV 200 mg no Dia 1, em seguida, 100 mg diariamente por 4 dias Cuidado padrão	IV RDV 200 mg no Dia 1, em seguida, 100 mg diariamente por 9 dias Placebo por 10 dias
Desfechos	Primário: tempo para recuperação	Primário:	Primário:	Tempo para melhora clínica (melhora

	clínica. Secundário: estado clínico tempo para alta	Mortalidade intra-hospitalar Secundários: Início da ventilação mecânica Tempo de internação	estado clínico no dia 11 em uma escala ordinal de 7 pontos variando de morte (categoria 1) a alta (categoria 7)	em uma escala ordinal ou receber alta hospitalar com vida)
Resultados	O tempo médio desde o início dos sintomas até a randomização foi de 9 dias (IQR 6-12 dias) Resultados gerais: RDV reduziu o tempo de recuperação em comparação com o placebo (10 dias vs. 15 dias; RR 1,29; IC 95%, 1,12-1,49; p <0,001). Melhora clínica foi maior no Dia 15 no braço RDV (OR 1,5; IC de 95%, 1,2-1,9; p <0,001). Nenhuma diferença estatística na mortalidade no Dia 29 entre os braços (HR 0,73; IC de 95%, 0,52-1,03; p = 0,07). O benefício do RDV foi maior em pacientes randomizados durante os primeiros 10 dias dos sintomas. Resultados por gravidade da doença: Nenhuma diferença no tempo médio de recuperação entre pacientes com doença leve a moderada. O benefício do RDV no tempo de recuperação foi melhor em pacientes que necessitaram de oxigenação suplementar (n = 435; RRR 1,45; IC de 95%, 1,18-1,79) Nenhuma diferença no tempo de recuperação em pacientes em oxigênio de alto fluxo ou ventilação não invasiva no momento da inscrição (RR 1,09; IC	Resultados primários: Mortalidade hospitalar: 301 mortes (11,0%) no braço RDV, 303 mortes (11,2%) no braço cuidado padrão Razões de taxas para morte intra-hospitalar: Geral: 0,95 (IC95%, 0,81-1,11) Sem ventilação mecânica: 0,86 (99%CI, 0,67-1,11) Ventilação mecânica: 1,20 (99% CI, 0,80-1,80) Resultados secundários: Início da ventilação mecânica: 295 pacientes (10,8%) no braço RDV, 284 pacientes (10,5%) no braço cuidado padrão	RDV de 5 dias foi significativamente maior na melhora do estado clínico no Dia 11 do que o cuidado padrão (OR 1,65; IC95%, 1,09–2,48; p = 0,02) Dia 28, houve mais altas hospitalares com RDV (89% no braço de 5 dias e 90% no braço de 10 dias) do que comparador (83%) Porcentagens de pacientes com eventos adverso: náusea (10% vs. 3%), hipocalemia (6% vs. 2%) e dor de cabeça (5% vs. 3%)	Nenhuma diferença no tempo para melhora clínica entre os braços (tempo médio de 21 dias vs. 23 dias; HR 1,23; IC de 95%, 0,87-1,75). Pacientes que iniciaram RDV ou dentro de 10 dias do início dos sintomas, teve menor tempo para recuperação (tempo médio de 18 dias vs. 23 dias; HR 1,52; IC de 95%, 0,95–2,43); não foi estatisticamente significativo. Mortalidade em 28 dias foi semelhante entre os braços (14% dos no braço RDV, 13% no placebo). Não houve diferença entre os braços na carga viral. Porcentagem de pacientes com eventos adversos: 66% no braço RDV, 64% no braço placebo Descontinuações devido a eventos adversos: 12% dos no braço RDV, 5% no placebo.

	95%, 0,76-1,57). O RDV não afetou a taxa de mortalidade neste subgrupo (HR 1,02; IC de 95%, 0,54-1,91) Nenhuma diferença no tempo de recuperação em pacientes em ventilação mecânica ou ECMO (RR 0,98; IC 95%, 0,70-1,36). Resultados de segurança: As porcentagens de pacientes com Eventos graves foram semelhantes entre os braços (25% vs. 32%) Elevações da transaminase: 6% dos receptores de RDV, 10,7% dos receptores de placebo			
Limitações	Grande variedade de gravidade da doença; Desenvolvido para detectar diferenças na melhora clínica, não na mortalidade	O desenho do estudo de rótulo aberto limita avaliar o tempo de recuperação; não foi cego, sem dados sobre o tempo desde o início dos sintomas até a inscrição	Por ser de rótulo aberto pode ter afetado nas decisões do uso de medicação e alta hospitalar	Tamanho da amostra não teve poder suficiente para detectar diferenças nos resultados. O uso de medicamentos concomitantes pode ter mascarado os efeitos do RDV.